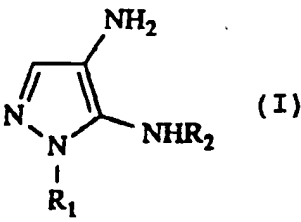


(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 231/16, 231/38 A61K 7/13	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/08969 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. April 1994 (28.04.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02644 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1993 (29.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 34 885.4 16. Oktober 1992 (16.10.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : NEUNHOEFFER, Hans [DE/DE]; Auf dem Sand 1, D-64367 Mühlthal (DE). GERSTUNG, Stefan [DE/DE]; Schäferweg 27, D-64354 Reinheim (DE). CLAUSEN, Thomas [DE/DE]; Ernst-Pasqué-Strasse 35 A, D-64665 Alsbach (DE). BALZER, Wolfgang, R. [DE/DE]; Im Kiesling 12, D-64665 Alsbach (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: WELLA AKTIENGESELLSCHAFT; Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE). (81) Bestimmungsstaaten: BR, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 4,5-DIAMINO PYRAZOLE DERIVATIVES, THEIR USE FOR COLOURING HAIR AND NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,5-DIAMINOPYRAZOL-DERIVATEN DEREN VERWENDUNG ZUM FÄRBEN VON HAAREN SOWIE NEUE PYRAZOL-DERIVATE <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p>(I)</p> </div> (57) Abstract <p>The present invention relates to a process for producing 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) in which R₁ and R₂ are mutually independently hydrogen, a C₁ to C₆ alkyl residue or a C₂ to C₄ hydroxy alkyl residue, which may be used as colorant pre-products, e.g. for hair colorants, and novel pyrazole derivatives. The use of the process of the invention makes it possible to obtain 4,5-diamino pyrazole derivatives of general formula (I) without isomers and with good yields.</p> (57) Zusammenfassung <p>Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I) in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C₁- bis C₆-Alkylrest oder einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest bedeuten, die als Farbstoffvorstufen, zum Beispiel für Haarfarbstoffe, verwendet werden können sowie neue Pyrazol-Derivate. Durch Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) isomerenrein und in guten Ausbeuten erhalten werden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

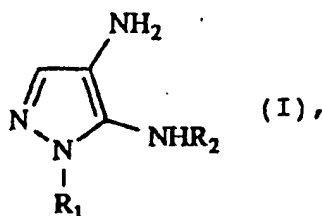
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten, deren Verwendung zum Färben von Haaren sowie neue Pyrazol-Derivate

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, sowie neue Pyrazol-Derivate, unter anderem 4,5-Diaminopyrazol-Derivate, die als Farbstoffvorstufen, zum Beispiel für Haarfarbstoffe, verwendet werden können.

Es sind in der Literatur bereits mehrere Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der Formel (I) bekannt. Diese Verfahren sind jedoch in vielerlei Hinsicht unbefriedigend.

So wird beispielsweise nach H. Dorn et al., Chem. Ber. 98, S. 3368 (1965), ausgehend von Ethoxymethylen-cyansigsäureethylester und Methylhydrazin die 5-Amino-1-methylpyrazol-4-carbonsäure erhalten, aus der durch

Decarboxylierung, in einer Gesamtausbeute von 40 Prozent, das 5-Amino-1-methylpyrazol entsteht.

In der DE-OS 2 141 700 ist ein Einstufenverfahren beschrieben, nach dem aus N,N-Dimethylaminoacrylnitril und Methylhydrazin das 5-Amino-1-methylpyrazol in einer Ausbeute von 71 Prozent erhalten werden kann.

Nach M.A. Khan et al., Can. J. Chem. 49, S. 3566 (1971), läßt sich das nach den beschriebenen Verfahren erhaltene 5-Amino-1-methylpyrazol mit einer Ausbeute von 23 Prozent zum 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol umsetzen. Katalytische Reduktion dieses Produktes liefert nach V.P. Perevalov et al., Khim. Geterotsicl. Soedin. 8, S. 1090 (1985), 1-Methyl-4,5-diaminopyrazol-dihydrochlorid in einer Ausbeute von ca. 79 Prozent. Die Gesamtausbeute über die genannten Stufen beträgt 7 bis 13 Prozent.

Gesamtausbeuten von bis zu 46 Prozent werden erhalten, wenn man das 5-Amino-1-methylpyrazol nach H. Dorn et al., Liebigs Ann. Chem. 717, S. 118 (1968), mit Isoamyl-nitrit zum 5-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol umsetzt und mit Zinn(II)chlorid zum 4,5-Diamino-1-methylpyrazol reduziert.

Aus der DE-OS 38 43 892 ist ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diamino-1-methylpyrazol bekannt, in dem 2-Chloracrylnitril mit Hydrazin (G. Ege, Angew. Chem, 86, S. 237 (1974)) cyclisiert wird. Nach Acetylierung der Aminogruppe, Nitrierung und Abspaltung der Schutzgruppe erhält man die tautomeren Verbindungen 3-Amino-4-nitropyrazol und 5-Amino-4-nitropyrazol in einer Gesamtausbeute von ca. 41 Prozent. Alkyliert man das Tautomerengemisch mit Dimethylsulfat, so erhält man in 70 prozentiger Ausbeute ein Isomerengemisch, das sich chromatographisch in die isomeren Verbindungen 5-Amino-1-me-

thyl-4-nitropyrazol (25 Prozent) und 3-Amino-1-methyl-4-nitropyrazol (45 Prozent) auftrennen läßt. Durch Reduktion können die entsprechenden Diamino-Verbindungen erhalten werden. Die Gesamtausbeute von 1-Methyl-4,5-diaminopyrazol beträgt weniger als 10 Prozent.

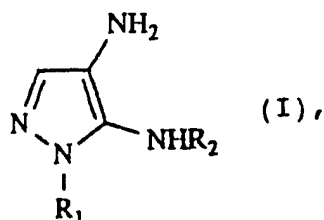
Aus der DE-OS 3 432 983 ist ein Verfahren zur Herstellung von 5-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol bekannt. Ausgehend von 5-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)pyrazol-4-carbonsäure wird die Verbindung durch Decarboxylierung, anschließender Nitrosierung und Hydrierung, in einer Ausbeute von 59 Prozent erhalten.

Neben den zum Teil geringen Ausbeuten haben die beschriebenen Verfahren weitere Nachteile. So sind viele Ausgangsverbindungen, wie zum Beispiel Ethoxymethylcyanessigsäureethylester oder N,N-Dimethylaminoacrylnitril, nicht käuflich erhältlich oder nur durch zum Teil aufwendige Synthesen herstellbar. Darüberhinaus werden Hydrazinderivate als giftig und zum Teil krebserregend eingestuft.

Die Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten, die am Stickstoffatom der Aminogruppe in 5-Position substituiert sind, ist nicht beschrieben.

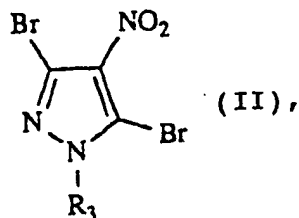
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur isomerenreinen Herstellung von unterschiedlich substituierten 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nunmehr gefunden, daß sich die gestellte Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



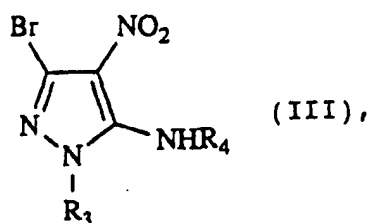
in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (A) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol mit einem C_1 - bis C_6 -Alkyl-, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid oder einem C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in der R_3 einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet, umgesetzt,

(B) die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit C₁-bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

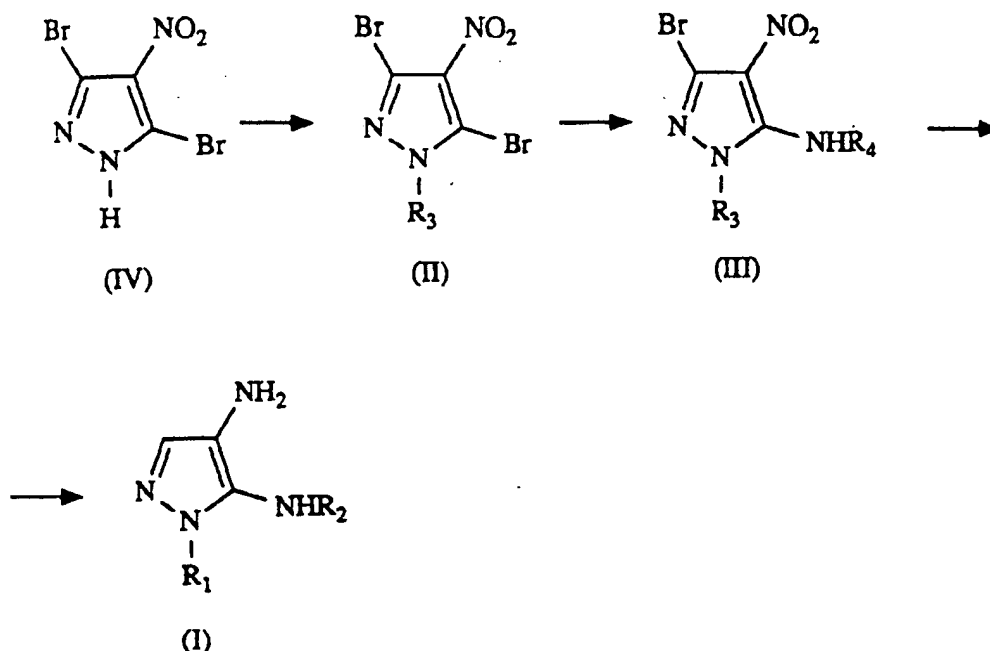


in der R₃ und R₄ unabhängig voneinander einen C₁-bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten, in 5-Position substituiert und sodann

(C) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch katalytische Hydrierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) reduziert,

hervorragend lösen läßt. Das vorstehend aufgeführte Verfahren ist daher ein Gegenstand der Erfindung.

Das allgemeine Reaktionsschema ist nachstehend angegeben.



Als Ausgangsverbindung für die Synthese von 4,5-Diamino-pyrazol-Derivaten (I) dient das bekannte 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (IV), welches auf folgende Weise dargestellt werden kann:

Nach R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, S. 1577 (1955), erhält man durch Nitrierung von Pyrazol mit einem Schwefelsäure-Salpetersäure-Gemisch das 4-Nitropyrazol, das nach H.J. Klebe et al., Synthesis 1973, S. 294 unter milderer Bedingungen durch Nitrierung von Pyrazol zum N-Nitropyrazol und anschließender Umlagerung, mit Hilfe von Schwefelsäure (R. Hüttel et al., Chem. Ber. 88, S. 1586 (1955)), erhalten werden kann. Anschließende Bromierung nach J.P.H. Juffermanns et al., J. Org. Chem. 51, S. 4656 (1986), liefert das 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (IV).

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zunächst das 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol (IV) durch Umsetzung mit C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogeniden in Dimethylformamid (DMF) (Verfahren I) oder durch Umsetzung mit C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat und Lauge (Verfahren II) in 1-Position alkyliert.

Nach Verfahren I wird zu einer Vorlage von Natriumhydrid in absolutem DMF, unter Rühren bei Raumtemperatur, eine äquimolare Menge von 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol, gelöst in absolutem DMF, über einem Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung tropft man eine äquimolare Menge C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂-bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid, bevorzugt -chlorid oder -bromid, gelöst in DMF, zu und erhitzt das Reaktionsgemisch drei Stunden lang auf 80 °C. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methylenchlorid umkristallisiert.

Nach Verfahren II wird das 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol in wäßriger Lauge, vorzugsweise 2N Natron- oder Kalilauge, gelöst und mit einer zwei- bis fünffachen molaren Menge an C₁-bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat versetzt. Unter kräftigem Rühren läßt man 15 Stunden lang bei Raumtemperatur reagieren, filtriert anschließend das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit Wasser bis die Waschlösung pH-neutral reagiert und trocknet im Vakuum.

Nach beiden Verfahren erhält man isomerenreine N-substituierte 3,5-Dibrom-4-nitropyrazole der allgemeinen Formel (II) in guten Ausbeuten.

In einem anschließenden Schritt erhitzt man die N-substituierten 3,5-Dibrom-4-nitropyrazole der allgemeinen Formel (II) in einer wäßrigen, alkoholischen oder wäßrig-alkoholischen Lösung von C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂-bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylamin oder in dem entsprechenden Amin selbst, als Lösungsmittel, auf eine Temperatur von 60 bis 80 °C. Als Alkohole werden bevorzugt Methanol und/oder Ethanol verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 1 bis 20 Stunden, gießt man das abgekühlte Reaktionsgemisch auf 20 bis 150 ml Wasser und filtriert das abgeschiedene Produkt ab. Anschließend wäscht man mit Wasser (10 bis 20 ml) und trocknet im Vakuum. Man erhält isomerenreine 5-Amino-3-brom-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (III) in guten Ausbeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) werden anschließend, unter Verwendung eines Palladium-Aktivkohle-Katalysators mit einem Palladiumanteil von 10 Gewichtsprozent, mit Wasserstoff hydriert. Erfindungsgemäß stehen dazu zwei Verfahren zur Verfügung. Nach Verfahren (1) wird der alkoholischen, bevorzugt ethanolischen, Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) zwei Spatelspitzen, ca. 100 mg, des Katalysators zugefügt und der Ansatz in einen Autoklaven überführt. Bei 50 bar Wasserstoffatmosphäre wird bei Raumtemperatur 1 bis 6 Stunden lang, bevorzugt 2 bis 4 Stunden, gerührt. Anschließend wird der Katalysator über einen Glasfiltertiegel abfiltriert und das Produkt, mit einer zur eingesetzten Pyrazolverbindung äquimolaren Menge Schwefelsäure oder zweifachmolaren Menge Salzsäure als Salz ausgefällt. Nach Verfahren (2) werden der wäßrigen Lösung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) 2 Spatelspitzen des vorstehend beschriebenen Katalysators und eine zur Ausgangsverbindung äquimolare Menge Schwefelsäure zugegeben und der Ansatz in einem Hydrierkolben

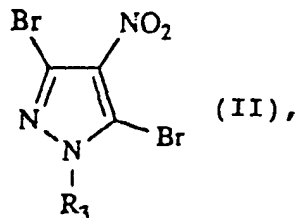
bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck geschüttelt. Sobald die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsmischung keinen Hinweis mehr auf noch vorliegendes Edukt gibt, wird über das Reaktionsgemisch einen Glasfiltertiegel abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und das Produkt durch Zugabe von Ethanol auskristallisiert.

Man erhält nach beiden Verfahren isomerenreine 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) in guten Ausbeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R₁ Wasserstoff bedeutet, liegen als Tautomere vor. Die Positionen 3 und 5 im Pyrazolring sind nicht unterscheidbar.

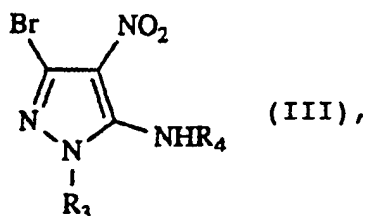
Bei der Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (III), in der R₃ einen Benzylrest oder R₄ einen Benzyl- oder tert-Butylrest bedeuten, werden die N-Benzyl- und N-tert-Butylreste reduktiv abgespalten, so daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhält, in der R₁ bzw. R₂ Wasserstoff statt Benzyl oder tert-Butyl bedeutet.

Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung sind ferner neue 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (II)



in der R₃ einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet. Beispiele für Verbindungen der Formel (II) sind 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol, 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol und 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand sind 3-Brom-5-amino-4-nitropyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (III)



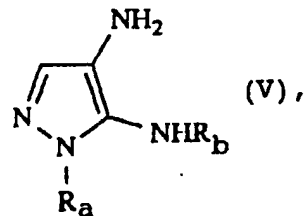
in der R₃ und R₄ unabhängig voneinander einen C₁- bis C₆-Alkylrest, C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten.

Beispiele für Verbindungen der Formel (III) sind

3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol,
 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol,
 3-Brom-5-tertiärbutylamino-1-methyl-4-nitropyrazol,
 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol,
 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol,
 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol,
 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol,

3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol,
 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol
 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol,
 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol,
 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol
 und 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol zu nen-
 nen sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner neue
 4,5-Diaminopyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (V)



in der R_a und R_b Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest
 oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, mit der
 Maßgabe, daß, wenn R_b Wasserstoff ist, R_a nicht Wasser-
 stoff, Methyl oder 2-Hydroxyethyl ist.

Als Beispiele für Verbindungen der Formel (I) werden

4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol,
 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol,
 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol,
 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol,
 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-
 pyrazol,

4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol,
4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol,
4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol und
4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol,

genannt.

Die Verbindungen der Formel (V) können als Farbstoffvorstufen in Oxidationshaarfärbemitteln zur Färbung von Haaren verwendet werden (siehe Verwendungsbeispiel).

Beispiele

A) Herstellung von N-substituierten 3,5-Dibrom-4-nitropyrazolen der allgemeinen Formel (II)

a) Allgemeine Vorschrift, Verfahren I:

Zu 1,75 g (70 mmol) Natriumhydrid in 150 ml absolutem DMF (Dimethylformamid) tropft man über einen Zeitraum von 1 Stunde 19,0 g (70 mmol) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol, gelöst in 90 ml absolutem DMF, zu. Nach Beendigung der Gasentwicklung werden 70 mmol C₁ bis C₆-Alkyl-, C₂ bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid in 30 ml DMF zugetropft und 3 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Methylenchlorid um.

b) Allgemeine Vorschrift, Verfahren II:

Zu einer Lösung von 5 g (18,5 mmol) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol in 50 ml 2N Natronlauge gibt man 92,5 mmol C₁ bis C₆-Alkyl-, C₂ bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat, läßt 15 Stunden lang bei Raumtemperatur kräftig rühren und filtriert schließlich das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit Wasser bis die Waschlösung pH-neutral reagiert und trocknet im Vakuum.

Herstellungsbeispiel 1: 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren II erhält man, unter Verwendung von Methylsulfat, 5,06 g (96 Prozent der Theorie) 3,5-Di-

brom-1-methyl-4-nitropyrazol in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 3,90 ppm (s; 3H;-CH₃).

Für diese und alle folgenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gilt: Die Angaben der chemischen Verschiebung erfolgt in delta (ppm), die der Kopplungskonstanten (J) erfolgt in Hertz. Standard: Tetramethylsilan
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, Ph = Phenyl, Ring-H = Proton am Pyrazolring

MS (70eV):m/e=287 (M^+).

Herstellungsbeispiel 2: 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren II erhält man, unter Verwendung von Ethylsulfat, 3,59 g (65 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol in Form weißer Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 119 bis 121 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 4,26 (q; J=7,0 Hz; 2H; -CH₂-CH₃) und 1,36 ppm (t; J=7,0 Hz; 3H;-CH₂-CH₃).

MS (70eV):m/e=297 (M^+).

Herstellungsbeispiel 3: 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von 2-Brompropan, 13,14 g (60 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol in Form braungelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 72 bis 73 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 4,84 (dq; $J=6,5$ Hz; 1H; CH) und 1,42 ppm (d; $J=6$ Hz; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).
MS (70eV): $m/e=311$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 4: 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von 1-Brom-2-hydroxyethan, 14,77 g (67 Prozent der Theorie) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 105 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 4,90 (s; breit; 1H; -OH; mit D_2O austauschbar), 4,31 (m; 2H; $-\text{CH}_2-$) und 4,08-3,82 ppm (m; 2H; $-\text{CH}_2-$; nach D_2O -Austausch: t; 2H; $J=5$ Hz).

MS (70eV): $m/e=317$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 5: 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol

Nach Verfahren I erhält man, unter Verwendung von Benzylchlorid, 17,94 g (71 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitrobenzol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 128 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 7,26-7,41 (m; 5H; Ph-H) und 5,51 ppm (s; 2H; $-\text{CH}_2-$).

MS (70eV): $m/e=363$ (M^+).

B) Herstellung von 5-Amino-3-brom-4-nitropyrazol-
Derivaten der allgemeinen Formel (III)

Herstellungsbeispiel 6: 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-
nitropyrazol

2 g (7,02 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in 50 ml einer 40 prozentigen Lösung von Methylamin in Ethanol 4 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man dem Reaktionsgemisch 100 ml Wasser zu, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit wenig Wasser (20 ml). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,45 g (88 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 °C.

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): = 7,50 (s; breit; 1H; -NH; mit D₂O austauschbar),
3,88 (s; 3H; N-CH₃) und
3,16 ppm (d; 3H; J=6 Hz; -NH-CH₃; nach D₂O Austausch s).

MS (70eV): m/e=236 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 7: 3-Brom-5-(2'-hydroxyethylamino)-
1-methyl-4-nitropyrazol

3 g (10,5 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 30 ml Ethanolamin in 30 ml Ethanol 15 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab, wäscht mit Wasser (20 ml) und trocknet im Vakuum. Aus dem Filtrat kristallisiert in der Kälte (5 °C) weiteres Produkt aus.

Man erhält 2,25 g (81 Prozent der Theorie) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 150 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 7,38 (s; breit; 1H; -NH; mit D_2O austauschbar),
4,98 (s; breit; 1H; -OH; mit D_2O austauschbar),
3,82 (s; 3H; N- CH_3) und
3,60 ppm (m; 4H; -NH- CH_2 - CH_2).

MS (70eV): m/e=266 (M^+).

Herstellungsbeispiel 8: 3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol

1,5 g (5,26 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 20 ml tert-Butylamin in 30 ml Ethanol 20 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 150 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit 100 ml Wasser. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,14 g (78 Prozent der Theorie) 3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 75 bis 77 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 5,35 (s; 1H; -NH; tauscht mit D_2O aus), 3,75 (s; 3H; N- CH_3) und 1,20 ppm (s; 9H; -C(CH_3) $_3$).

MS (70eV): m/e = 277 (M^+).

Herstellungsbeispiel 9: 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol

2 g (7,02 mmol) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 11 g (0,1 mol) Benzylamin in 50 ml Ethanol 10 Stunden lang auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 100 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und wäscht mit Wasser (20 ml). Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man 1,76 g (81 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol in Form gelber Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 133 °C.

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): = 7,88 (t; 1H; J = 6Hz; -NH; mit D₂O austauschbar),
7,32 (m; 5H; Ph-H), 4,73 (d; 2H; J = 6 Hz; -NH-CH₂-; nach D₂O-Austausch s) und 3,68 ppm (s; 3H; N-CH₃).

MS (70eV): m/e = 312 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 10: 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol

6,3 g (21 mmol) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol werden in 10 ml Benzylamin 1 Stunde lang auf 80 °C erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml Wasser und trennt das abgeschiedene Öl ab, aus dem, nach Zugabe von 20 bis 30 ml Essigsäureethylester, das Produkt auskristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 5,2 g (76 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol in Form hellgelber Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 92 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,90 (t; $J = 6,7\text{ Hz}$; 1H; -NH; tauscht mit D_2O aus), 7,26-7,40 (m; 5H; Ph-H), 4,68 (d; $J = 6,7\text{ Hz}$, 2H; NH-CH₂-; nach D_2O -Austausch s), 4,00 (q; $J = 7,3\text{ Hz}$; 2H; -CH₂-CH₃), und 1,18 ppm (t; $J = 7,2\text{ Hz}$; 3H; -CH₂-CH₃).

MS (70 eV): $m/e = 324$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 11: 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol

3,13 g (10 mmol) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol werden in 10 ml Benzylamin 1 Stunde lang auf 80°C erhitzt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf 50 ml Wasser und filtriert das abgeschiedene Produkt ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus einem Toluol/Petrolether-Gemisch (1:1) erhält man 2,3 g (68 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 120 und 122°C .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,78 (t; $J = 6,6\text{ Hz}$; 1H; -NH; nach D_2O -Austausch s), 7,25-7,39 (m; 5H; Ph-H); 4,66 (d; $J = 6,6\text{ Hz}$; 2H, -NH-CH₂-; nach D_2O -Austausch s); 4,57 (dq; $J = 6,4\text{ Hz}$; 1H; -CH(CH₃)₂) und 1,19 ppm (d; $J = 6,4\text{ Hz}$; 6H; -CH(CH₃)₂).

MS (70 eV): $m/e = 338$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 12: 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol

1,5 g (4,8 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,58 g (9,6 mmol) Ethanolamin in 30 ml Ethanol 15 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man dem Reaktionsgemisch 50 ml Wasser zu und extrahiert drei mal mit je 70 ml Essigsäureethylester. Man gibt zu den vereinigten Extraktionslösungen 200 ml n-Hexan und destilliert das Lösungsmittelgemisch im Vakuum auf ein Drittel der ursprünglichen Menge ab. Danach fügt man erneut n-Hexan bis zur Trübung der Lösung zu. Anschließend filtriert man das auskristallisierte Produkt ab und wäscht mit n-Hexan (10 bis 20 ml). Man erhält 1,04 g (74 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 134 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 7,42 (s; breit; 1H; -NH; mit D_2O austauschbar),
5,23-5,02 (m; 2H; -OH; mit D_2O austauschbar), 4,18 (m; 2H; N- CH_2 -) und 3,93-3,45 ppm (m; 6H; - CH_2 -).

MS (70 eV): m/e = 296 (M^+).

Herstellungsbeispiel 13: 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol

3,15 g (10 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden in 70 ml einer 30prozentigen Lösung von Methylamin in Wasser 1 Stunde lang auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen fällt das Produkt in Form hellgelber Kristalle, mit einem Schmelzpunkt von 158 bis 160 °C, aus. Man erhält 2,4 g (91 Prozent der Theorie) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol.

¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆): = 7,67 (s; 1H; -NH; tauscht mit D₂O aus); 5,06 (s; 1H; -OH; tauscht mit D₂O aus), 4,18 (t; 2H; N-CH₂-), 3,68 (t; 2H; -CH₂-OH) und 3,15 ppm (d; J = 4,5 Hz; 3H; -NH-CH₃; nach D₂O-Austausch s).

MS (70 eV): m/e = 266 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 14: 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol

6,3 g (20 mmol) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden in 20 ml Benzylamin 2 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man auf 50 ml Wasser, filtriert das abgeschiedene Produkt ab und kristallisiert einmal aus Toluol/Ligroin (1:1) um. Man erhält 4 g (59 Prozent der Theorie) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol in Form gelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 133 bis 135 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,89 (t; J = 6,6Hz; 1H; -NH; tauscht mit D₂O aus), 7,22-7,44 (m; 5H; Ph-H); 5,15 (s; 1H; -OH; tauscht mit D₂O aus), 4,77 (d; J = 6,6Hz; 2H; -NH-CH₂-; nach D₂O-Austausch s), 3,99 (t; J = 4,9Hz; 2H; -CH₂-) und 3,96 ppm (t; J = 5Hz; 2H; -CH₂-).

MS (70 eV): m/e = 340 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 15: 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 100 ml einer 35prozentigen Lösung von Methylamin in Wasser 4 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man den abgeschiedenen Niederschlag ab und kristallisiert einmal aus Ethanol um. Man erhält 2,7 g (87 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,71 (s; 1H; -NH; tauscht mit D₂O aus), 7,15-7,40 (m; 5H, Ph-H), 5,45 (s; 2H; -CH₂-) und 3,02 ppm (s; 3H; -CH₃).

MS (70 eV): m/e = 312 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 16: 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol

3,61 (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 120 ml einer 30prozentigen wäßrigen Ethylaminlösung 1 Stunde lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich das Produkt in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122 °C ab. Man erhält 2,88 g (89 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 7,15-7,41 (m; 6H; -NH und Ph-H; 1H tauscht mit D₂O aus), 5,37 (s; 1H; -CH₂-), 3,32-3,39 (m; 2H; -CH₂-CH₃) und 1,07-1,12 ppm (t; 3H; -CH₂-CH₃).

MS (70 eV): m/e = 326 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 17: 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in 15 ml Ethanolamin 2 Stunden lang auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch auf 30 ml Wasser und filtriert den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Toluol erhält man 2,5 g (74 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 110 bis 112 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,54 (t; 1H; -NH; tauscht mit D_2O aus), 7,15-7,40 (m; 5H; Ph-H), 5,44 (s; 2H; - CH_2 -Ph), 5,05 (t; 1H; -OH; tauscht mit D_2O aus) und 3,32-3,53 ppm (m; 4H; - CH_2 - CH_2 -).

MS (70 eV): m/e = 342 (M^+).

Herstellungsbeispiel 18: 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol

3,61 g (10 mmol) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 3,6 g Benzylamin 2 Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Wasser gegossen und der abgeschiedene Niederschlag abfiltriert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus einem Ligroin/Toluol-Gemisch (1:1) erhält man 2,6 g (68 Prozent der Theorie) 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol in Form blaßgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 103 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 8,04 (t; J = 6,1 Hz; 1H; -NH; tauscht mit D_2O aus), 7,08-7,47 (m; 10H; Ph-H), 5,24 (s; 2H; - CH_2 -Ph) und 4,55 ppm (d; J = 6,1 Hz; 2H; -NH- CH_2 -Ph; nach D_2O -Austausch s).

MS (70 eV): m/e = 388 (M^+).

C) Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten der allgemeinen Formel (I)

a) Allgemeine Vorschrift, Verfahren (1):

Eine in den folgenden Herstellungsbeispielen angegebene Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) wird in 130 ml Ethanol gelöst und in einen Autoklaven (250 ml) überführt. Nach der Zugabe von 2 Spatelspitzen (ca. 100 mg) eines Palladium/Aktivkohle-Katalysators, mit einem Palladiumanteil von 10 Gewichtsprozent, wird über den in den nachfolgenden Herstellungsbeispielen angegebenen Zeitraum, bei 50 bar Wasserstoffatmosphäre, bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mittels einer Wasserstrahlpumpe in einen Glaskolben überführt und der Katalysator sofort über einen Glasfildertiegel abfiltriert. Danach fügt man dem Filtrat eine zur Ausgangsverbindung äquimolare Menge Schwefelsäure (97prozentig) oder die zweifachmolare Menge Salzsäure (36prozentig) zu.

b) Allgemeine Vorschrift, Verfahren (2):

Eine in den folgenden Herstellungsbeispielen angegebene Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird in einem Hydrierkolben mit einer äquimolaren Menge 97prozentiger Schwefelsäure, 2 Spatelspitzen Palladium/Aktivkohle-Katalysator (10 Gewichtsprozent Palladium) und der jeweils angegebenen Menge Wasser bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) über den in den nachfolgenden Herstellungsbeispielen angegebenen Zeitraum geschüttelt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des Eduktes wird das Reak-

tionsgemisch über einen Glasfiltertiegel abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt aus Ethanol kristallisiert.

Herstellungsbeispiel 19: 4-Amino-1-methyl-5-methylamino-pyrazol

0,5 g (2,13 mmol) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 220 mg (2,13 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach Zugabe des Katalysators, 14 Stunden lang, wie in Verfahren (2) beschrieben, hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators engt man das Filtrat bis zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Man erhält 370 mg (78 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 bis 188 °C.

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): = 8,53 (s; breit; 5H, -NH₂; -NH; H₂SO₄; mit D₂O austausch-bar), 7,30 (s; 1H; Ring-H 3,58 (s; 3H; N-CH₃) und 2,80 ppm (s; 3H; -NH-CH₃).

MS (70 eV): m/e = 126 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 20: 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol

1 g (3,77 mmol) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 380 mg (3,77 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser 2 Stunden lang nach Verfahren (2) hydriert. Man erhält 720 mg (75 Prozent der Theorie) 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-me-

thylpyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 94 bis 97 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 8,00 (s; breit; 6H; $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}$, $-\text{OH}$, H_2SO_4 , tauscht mit D_2O aus), 7,45 (s; 1H; Ring-H), 3,60 (s; 3H; $-\text{CH}_3$) und 3,50-3,10 (m; 4H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

MS (70 eV): $m/e = 156$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 21: 4,5-Diamino-1-methylpyrazol

- a) 0,5 g (1,81 mmol) 3-Brom-5-tert-butylamino-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 1,84 mg (1,81 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach Zugabe des Katalysators, 48 Stunden lang nach Verfahren (2) hydriert. Man erhält, nach Abdestillieren des Lösungsmittels auf die Hälfte der ursprünglichen Menge und Zugabe einer äquivalenten Menge Ethanol, 360 mg (87 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-methylpyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 200 bis 201 °C.
- b) 0,5 g (1,61 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 165 mg (161 mmol) Schwefelsäure in 20 ml Wasser, nach Zugabe des Katalysators, 48 Stunden lang, wie im Verfahren (2) beschrieben, hydriert. Anschließend filtriert man den Katalysator ab und engt das Filtrat auf ca. 2 ml ein. Nach Zugabe von wenig Ethanol (ca. 2 ml) scheidet sich das Produkt in Form weißer Kristalle ab. Man erhält 330 mg (90 Prozent der Theorie) 4,5-Dia-

mino-1-methylpyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form von weißen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 200 bis 201 °C.

Herstellungsbeispiel 22: 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol

1,62 g (5,6 mmol) 3-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol werden über einen Zeitraum von 2 Stunden nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fällt man durch Zugabe von 1 ml (11,6 mmol) konzentrierter Salzsäure (36prozentig) das Produkt als Dihydrochlorid aus. Man erhält 0,8 g (72 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184 bis 186 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 8,01 (s; breit; 6H; -NH₂; HCl; tauscht mit D₂O aus), 7,63 (s; 1H; Ring-H; 4,03 (q; J = 6,4 Hz; 2H; -CH₂-CH₃) und 1,25 ppm (t; J = 6,5 Hz; 3H; -CH₂-CH₃).

MS (70 eV): m/e = 126 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 23: 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol

0,5 g (1,6 mmol) 1-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol werden 2 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Produkt mit 0,3 ml (3,5 mmol) konzentrierter Salzsäure als Dihydrochlorid ausgefällt. Man erhält 0,25 g (73 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 164 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 7,90 (s; breit; 6H; $-\text{NH}_2$; HCl; tauscht mit D_2O aus), 7,51 (s; 1H; Ring-H), 4,54 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) und 1,30 ppm (d; 6H- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS (70 eV): $m/e = 140$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 24: 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol

0,8 g (2,7 mmol) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol werden nach Vorschrift (1) 4 Stunden lang hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fügt man 0,27 g (2,7 mmol) Schwefelsäure (97prozentig) zu. Nach Abkühlen auf -30°C erhält man 630 mg (82 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 140 bis 142°C .

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 10,18 (s; breit; 7H; $-\text{NH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; H_2SO_4 ; mit D_2O austauschbar), 7,37 (s; 1H; Ring-H), 4,00 (m; 2H; $-\text{CH}_2-$), 3,53 (m; breit; 4H; $-\text{CH}_2-$) und 3,13 ppm (m; 2H; $-\text{CH}_2-$).

MS (70 eV): $m/e = 186$ (M^+).

Herstellungsbeispiel 25: 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol

2,65 g (10 mmol) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol werden 4 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Zugabe von 1 g (10 mmol) Schwefelsäure und 10 ml Isopropanol scheidet sich das Produkt ab. Man erhält 1 g (40 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 138 bis 140 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 9,6 (s; 2H; -NH₂, tauscht mit D₂O aus), 7,38 (s; 1H; Ring-H), 6,35 (s; 2H; -NH und -OH; tauscht mit D₂O aus), 3,96 (t; J = 5,8 Hz; 2H; -CH₂-CH₂), 3,65 (t; J = 5,7 Hz; 2H; -CH₂-CH₂-) und 2,80 ppm (s; 3H; -NH-CH₃).

MS (70 eV): m/e = 156 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 26: 4,5-Diamino-1-(2'-hydroxyethyl)pyrazol

1,7 g (5 mmol) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol werden 4 Stunden lang nach Vorschrift (1) hydriert. Nach Zugabe von 0,5 g (5 mmol) Schwefelsäure erhält man 0,8 g (62 Prozent der Theorie) 4,5-Diamino-1-(2'-hydroxyethyl)pyrazol-hydrosulfat-hydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 158 bis 160 °C.

Herstellungsbeispiel 27: 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol

1 g (2,9 mmol) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,29 g (2,9 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser gemäß Vorschrift (2) über einen Zeitraum von 8 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Zugabe von 50 ml Ethanol wird das Filtrat auf 30 ml eingeeengt und auf - 30 °C abgekühlt. Man erhält 244 mg (40 % der Theorie) 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 182 °C.

¹H-NMR (60 MHz, DMSO-d₆): = 10,10-9,20 (m; 6H; NH;-NH₂; H₂SO₄; mit D₂O-austauschbar); 7,95 (s; 1H; Ring-H) und 2,85 ppm (s; 3H; -CH₃).

MS (70 eV): m/e = 112 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 28: 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol

0,5 g (1,31 mmol) 1-Benzyl-3-Brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 130 mg (1,31 mmol) Schwefelsäure in 50 ml Wasser gemäß Vorschrift (2) über einen Zeitraum von 8 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren

des Katalysators wird das Filtrat auf 10 ml eingeeengt. Anschließend gibt man 10 ml Ethanol hinzu, woraufhin das Produkt in Form farbloser Kristalle, mit einem Schmelzpunkt von 188 °C, auskristallisiert. Man erhält 0,1 g (34 Prozent der Theorie) 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol-hydrosulfat.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): = 8,53 (s; breit; 6H; -NH; -NH₂; H₂SO₄; tauscht mit D₂O aus), 7,78 (s; 1H; Ring-H); 3,21 (q; J = 7,1 Hz; 2H; -CH₂-CH₃) und 1,18 ppm (t; J = 7,1 Hz; 3H; -CH₂-CH₃).

MS (70 eV): m/e = 126 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 29: 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol

1 g (2,9 mmol) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,29 g (2,9 mmol) Schwefelsäure und 50 ml Wasser über einen Zeitraum von 3 Stunden gemäß Vorschrift (2) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das dabei auskristallisierte Produkt wird mit wenig (20 ml) Ethanol gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 240 mg (35 Prozent der Theorie) 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 185 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO- d_6): = 8,35 (s; breit; 6H; -NH; -NH₂; -OH; H₂SO₄, mit D₂O aus tauschbar), 7,58 (s; 1H; Ring-H); 3,55 (m, 2H; -CH₂-OH) und 3,15 ppm (m; 2H; -NH-CH₂-).

MS (70 eV): m/e = 142 (M⁺).

Herstellungsbeispiel 30: 4,(3)5-Diaminopyrazol

1 g (2,4 mmol) 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol werden in einer Lösung von 0,25 g (2,4 mmol) Schwefelsäure und 50 ml Wasser über einen Zeitraum von 4 Stunden gemäß Vorschrift (2) hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators fügt man dem Filtrat 50 ml Ethanol zu und kühlt auf - 30 °C ab. Man erhält 184 mg (39 Prozent der Theorie) 4,(3)5-Diaminopyrazol-hydrosulfat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 240 °C (Zersetzung).

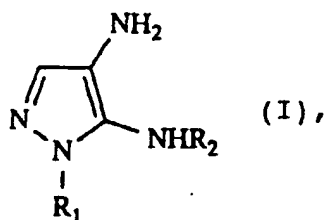
Verwendungsbeispiel:

6,35 g	4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-pyrazol
2,73 g	3-Aminophenol
10,00 g	Laurylalkohol-diglycolethersulfat-Natriumsalz (28prozentige wäßrige Lösung)
10,00 g	Ammoniak (22prozentige wäßrige Lösung)
<hr/>	
100,00 g	

50 g des vorstehenden Haarfärbemittels werden unmittelbar vor Gebrauch mit 50 g Wasserstoffperoxidlösung (6-prozentig) gemischt. Das Gemisch wird anschließend auf blonde Naturhaare aufgetragen und 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 40 °C einwirken gelassen. Das Haar wird anschließend mit Wasser gespült und getrocknet. Das Haar ist in einem modischen Purpurton gefärbt.

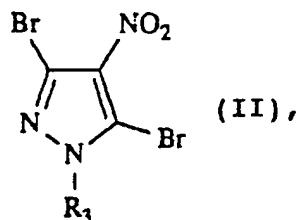
Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von 4,5-Diaminopyrazol-Derivaten den allgemeinen Formel (I)



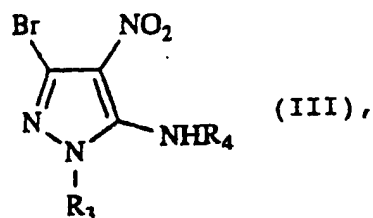
in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (A) 3,5-Dibrom-4-nitropyrazol mit einem C_1 - bis C_6 -Alkyl-, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkyl- oder Benzylhalogenid oder einem C_1 - bis C_6 -Alkyl-, C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkyl- oder Benzylsulfat zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in der R₃ einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet, umsetzt,

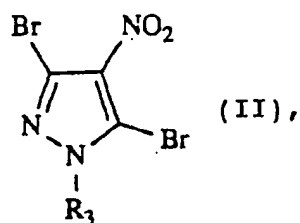
- (B) die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit C₁- bis C₆-Alkyl-, C₂- bis C₄-Hydroxyalkyl- oder Benzylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in der R₃ und R₄ unabhängig voneinander einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten, in 5-Position substituiert und sodann

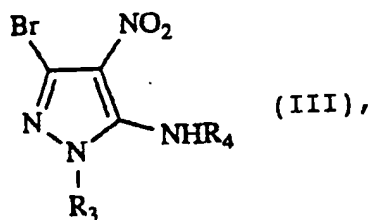
- (C) die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch katalytische Hydrierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) reduziert.

- 2) Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in der R₃ einen C₁- bis C₆-Alkylrest, einen C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeutet.

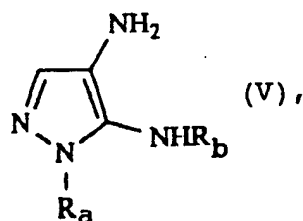
- 3) 3,5-Dibrom-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 4) 3,5-Dibrom-1-ethyl-4-nitropyrazol.
- 5) 3,5-Dibrom-1-isopropyl-4-nitropyrazol.
- 6) 3,5-Dibrom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol.
- 7) 1-Benzyl-3,5-dibrom-4-nitropyrazol.
- 8) Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in der R₃ und R₄ unabhängig voneinander einen C₁- bis C₆-Alkylrest, C₂- bis C₄-Hydroxyalkylrest oder einen Benzylrest bedeuten.

- 9) 3-Brom-1-methyl-5-methylamino-4-nitropyrazol.
- 10) 3-Brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 11) 3-Brom-5-tertiärbutylamino-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 12) 5-Benzylamino-3-brom-1-methyl-4-nitropyrazol.
- 13) 5-Benzylamino-3-brom-1-ethyl-4-nitropyrazol.
- 14) 5-Benzylamino-3-brom-1-isopropyl-4-nitropyrazol.
- 15) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol.
- 16) 3-Brom-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylamino-4-nitropyrazol.
- 17) 5-Benzylamino-3-brom-1-(2'-hydroxyethyl)-4-nitropyrazol
- 18) 1-Benzyl-3-brom-5-methylamino-4-nitropyrazol.
- 19) 1-Benzyl-3-brom-5-ethylamino-4-nitropyrazol.
- 20) 1-Benzyl-3-brom-5-(2'-hydroxyethyl)amino-4-nitropyrazol.
- 21) 1-Benzyl-5-benzylamino-3-brom-4-nitropyrazol.

22) Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in der R_a und R_b Wasserstoff, einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest oder einen C_2 - bis C_4 -Hydroxyalkylrest bedeuten, mit der Maßgabe, daß, wenn R_b Wasserstoff ist, R_a nicht Wasserstoff, Methyl oder 2-Hydroxyethyl ist.

- 23) 4-Amino-1-methyl-5-methylaminopyrazol.
- 24) 4-Amino-5-(2'-hydroxyethyl)amino-1-methylpyrazol.
- 25) 4,5-Diamino-1-ethylpyrazol.
- 26) 4,5-Diamino-1-isopropylpyrazol.
- 27) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-(2'-hydroxyethyl)-aminopyrazol.
- 28) 4-Amino-1-(2'-hydroxyethyl)-5-methylaminopyrazol.
- 29) 4-Amino-(3)5-methylaminopyrazol.

- 30) 4-Amino-(3)5-ethylaminopyrazol.
- 31) 4-Amino-(3)5-(2'-hydroxyethyl)aminopyrazol.
- 32) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) als Farbstoffvorstufe in Oxidationshaarfärbemitteln.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D231/16 C07D231/38 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 295 118 (MAY & BAKER LIMITED) 14 December 1988 see page 15; claim 1 ---	8
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. vol. 51, no. 24, 28 November 1986, EASTON US pages 4656 - 4660 J. P. H. JUFFERMANS ET AL 'Selective thermolysis of bromo-1-nitro-1H-pyrazoles. Formation of 3-nitro-1H- vs. 4-nitro-1H-pyrazoles' cited in the application see table I ----- -/--	2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1993

Date of mailing of the international search report

27.12.93 - 7.12.93

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4 July 1990 cited in the application see page 7; claims 1,13 ---	1,8,22, 32
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 24, 10 December 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218276t, S. SUZUKI ET AL 'Anticancer agents containing 1H-pyrazolo(3,4-b)pyrazines' see abstract & JP,A,02 172 988 (LION CORP.) ---	22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 February 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50818j, V. P. PEREVALOV ET AL 'Syntheses based on dimethylpyrazoles. 8. Interaction of 3,4- and 4,5-diaminopyrazoles with 4-nitronaphthalic anhydride' page 517 ; cited in the application see abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. no. 8 , 1985 pages 1090 - 1094 -----	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, 93/02644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0295118	14-12-88	AU-B- 619469	30-01-92
		AU-A- 1755388	15-12-88
		JP-A- 63316770	26-12-88
		QA-A- 8741	31-03-89
		US-A- 5232940	03-08-93
EP-A-0375977	04-07-90	DE-A- 3843892	28-06-90
		WO-A- 9007504	12-07-90
		US-A- 5061289	29-10-91
JP-A-02172988	04-07-90	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D231/16 C07D231/38 A61K7/13

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 295 118 (MAY & BAKER LIMITED) 14. Dezember 1988 siehe Seite 15; Anspruch 1	8
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. Bd. 51, Nr. 24, 28. November 1986, EASTON US Seiten 4656 - 4660 J. P. H. JUFFERMANS ET AL 'Selective thermolysis of bromo-1-nitro-1H-pyrazoles. Formation of 3-nitro-1H- vs. 4-nitro-1H-pyrazoles' in der Anmeldung erwähnt siehe Tabelle I	2

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

a Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

7. 12. 93

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 375 977 (WELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 4. Juli 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7; Ansprüche 1,13 ----	1,8,22, 32
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 24, 10. Dezember 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 218276t, S. SUZUKI ET AL 'Anticancer agents containing 1H-pyrazolo(3,4-b)pyrazines' siehe Zusammenfassung & JP,A,02 172 988 (LION CORP.) ----	22
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17. Februar 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 50818j, V. P. PEREVALOV ET AL 'Syntheses based on dimethylpyrazoles. 8. Interaction of 3,4- and 4,5-diaminopyrazoles with 4-nitronaphthalic anhydride' Seite 517 ; in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. Nr. 8 , 1985 Seiten 1090 - 1094 -----	22

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0295118	14-12-88	AU-B- 619469	30-01-92
		AU-A- 1755388	15-12-88
		JP-A- 63316770	26-12-88
		OA-A- 8741	31-03-89
		US-A- 5232940	03-08-93
EP-A-0375977	04-07-90	DE-A- 3843892	28-06-90
		WO-A- 9007504	12-07-90
		US-A- 5061289	29-10-91
JP-A-02172988	04-07-90	KEINE	